



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Fibrosis quística: análisis de los pacientes tratados en el  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**

**Cystic fibrosis: analysis of patients treated at the  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**

**Autor:** Claudia Estandía Sanabria

**Director/es:** Dra. M<sup>a</sup> Jesús Cabero Pérez

**Co-director/es:** Dr. David Iturbe Fernández

**Santander, Junio 2020**

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Resumen.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>Introducción.....</b>                                       | <b>2</b>  |
| 2.1      | Evolución histórica.....                                       | 2         |
| 2.2      | Etiopatogenia.....   | 3         |
| 2.3      | Diagnóstico .....  | 5         |
| 2.3.1    | Test del sudor .....   | 6         |
| 2.3.2    | Diagnóstico molecular .....                                    | 7         |
| 2.3.3    | Diferencia de potencial transepitelial nasal .....             | 8         |
| 2.3.4    | Cribado neonatal.....  | 8         |
| 2.3.5    | Otros métodos diagnósticos.....                                | 10        |
| 2.4      | Manifestaciones clínicas .....                                 | 11        |
| 2.4.1    | Manifestaciones pulmonares .....                               | 11        |
| 2.4.2    | Enfermedad pancreática .....                                   | 12        |
| 2.4.3    | Síndrome de obstrucción intestinal distal .....                | 13        |
| 2.4.4    | Enfermedad hepática.....                                       | 13        |
| 2.4.5    | Enfermedad renal.....  | 13        |
| 2.4.6    | Infertilidad.....  | 14        |
| 2.4.7    | Compromiso osteoarticular .....                                | 14        |
| 2.4.8    | Cáncer.....  | 14        |
| 2.5      | Abordaje terapéutico .....                                     | 14        |
| 2.5.1    | Tratamiento de la enfermedad pulmonar.....                     | 15        |
| 2.5.1.1  | Fármacos que actúan sobre el canal CFTR .....                  | 15        |
| 2.5.1.2  | Terapias para mantener la vía aérea libre de secreciones ..... | 17        |
| 2.5.1.3  | Prevención de infecciones.....                                 | 18        |
| 2.5.1.4  | Terapia antiinflamatoria.....                                  | 19        |
| 2.5.1.5  | Mantener la vía aérea libre de infección .....                 | 20        |
| 2.5.2    | Manejo nutricional óptimo.....                                 | 26        |
| 2.5.3    | Manejo en centro especializado multisistémico.....             | 27        |
| <b>3</b> | <b>Objetivos.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>4</b> | <b>Material y metodología.....</b>                             | <b>29</b> |
| <b>5</b> | <b>Análisis y resultados .....</b>                             | <b>31</b> |
| 5.1      | Características generales de los pacientes a estudio .....     | 31        |
| 5.2      | Motivo de diagnóstico.....                                     | 31        |
| 5.3      | Mutaciones .....   | 32        |
| 5.4      | Colonizaciones más frecuentes.....                             | 32        |
| 5.5      | Insuficiencia pancreática.....                                 | 33        |
| 5.6      | Reagudizaciones respiratorias en el último año .....           | 33        |
| 5.7      | Trasplante.....  | 34        |
| 5.8      | Fármacos empleados .....                                       | 34        |
| 5.9      | Función pulmonar actual.....                                   | 35        |
| <b>6</b> | <b>Discusión.....</b>  | <b>36</b> |
| 6.1      | Características generales de los pacientes a estudio .....     | 36        |
| 6.2      | Motivo de diagnóstico.....                                     | 37        |
| 6.3      | Mutaciones .....   | 38        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>6.4</b> | <b>Colonizaciones más frecuentes.....</b>                   | <b>38</b> |
| <b>6.5</b> | <b>Insuficiencia pancreática.....</b>                       | <b>39</b> |
| <b>6.6</b> | <b>Reagudizaciones respiratorias en el último año .....</b> | <b>40</b> |
| <b>6.7</b> | <b>Trasplante.....</b>                                      | <b>40</b> |
| <b>6.8</b> | <b>Fármacos empleados .....</b>                             | <b>40</b> |
| 6.8.1      | Antibioterapia nebulizada .....                             | 40        |
| 6.8.2      | Antibioterapia oral.....                                    | 41        |
| 6.8.3      | Fármacos más específicos de la Fibrosis quística .....      | 41        |
| <b>6.9</b> | <b>Función pulmonar .....</b>                               | <b>42</b> |
| <b>7</b>   | <b><i>Debilidades del estudio</i> .....</b>                 | <b>43</b> |
| <b>8</b>   | <b><i>Conclusiones</i> .....</b>                            | <b>44</b> |
| <b>9</b>   | <b><i>Bibliografía</i> .....</b>                            | <b>45</b> |

## ***Agradecimientos***

*En primer lugar, quiero dar las gracias a mis tutores la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Cabero Pérez (Jefa de Sección del Servicio de Pediatría, Unidad de Respiratorio Infantil, HUMV) y al Dr. David Iturbe Fernández (Médico adjunto en la Unidad de Neumología y Unidad de Trasplantes del HUMV) por brindarme la oportunidad de trabajar sobre este tema tan importante para mí y que, en gran parte, despertó mi inquietud por estudiar esta carrera. Agradecer a ambos su esfuerzo y dedicación a pesar de la situación de crisis sanitaria que está aconteciendo.*

*También quiero agradecer especialmente a David su ayuda con la estadística y la metodología que ha sido imprescindible para llevar a acabo este trabajo de fin de grado.*

*No quiero dejar de dar las gracias tampoco a mi familia y amigos por el incuantificable apoyo que me han regalado durante estos 6 años de carrera.*

*En último lugar, pero primero en importancia quiero dedicar este trabajo a todos los pacientes con fibrosis quística atendidos en el HUMV y en especial a mi amiga Sandra. Espero haber podido aportar mi granito de arena en el avance y conocimiento científico de esta patología.*

## 1 Resumen

La fibrosis quística es el trastorno recesivo severo más frecuente entre la población caucásica. La base patogénica es la mutación del gen que sintetiza la proteína CFTR. Con este estudio se pretende conocer las características de la población con fibrosis quística seguida en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y describir su estado actual mediante el análisis de aspectos específicos de la patología tales como, las mutaciones presentes en la población, los motivos de diagnóstico, las colonizaciones más frecuentes, la presencia de afectación pancreática, la función pulmonar actual o los tratamientos empleados. Tras la recogida y el análisis de los datos se ha podido obtener una imagen panorámica del estado actual de los pacientes respondiendo, por tanto, al objetivo principal de este trabajo.

Cystic fibrosis is the most frequent severe recessive disorder among the Caucasian population. The pathogenic basis is the mutation of the gene that synthesizes the CFTR protein. This study aims to know the characteristics of the population with cystic fibrosis followed at the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV) and describe its current state by analyzing specific aspects of the pathology such as, the mutations present in the population, the diagnostic reasons, the most frequent colonizations, the presence of pancreatic involvement, the actual lung function or the treatments used. After collecting and analyzing the data, it was possible to obtain a panoramic image of the current state of the patients, being able to respond to the main objective of this work.

## **2 Introducción**

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica recesiva grave más frecuente en la población caucásica y afecta aproximadamente a 1 de cada 1.800-25.000 recién nacidos vivos dependiendo de la región o etnia de origen(2). Está causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana) que actúa como reguladora del transporte aniónico y el aclaramiento mucociliar. En estos pacientes el transporte de sodio y cloro está alterado ocasionando la producción de un moco espeso y viscoso que obstruye los conductos excretores de los bronquios, tracto biliar, páncreas, intestinos y sistema reproductor dando lugar a una disfunción glandular exocrina a estos niveles. Aunque la enfermedad tenga una afectación multiorgánica, el páncreas y los pulmones son los más dañados, siendo la insuficiencia pancreática y la enfermedad pulmonar las determinantes de la gravedad del proceso, su pronóstico y mortalidad. (3)

En la actualidad, gracias a los avances en terapéuticos con tratamientos médicos que mejoran el aclaramiento mucociliar y controlan las infecciones respiratorias, y las medidas de soporte para la insuficiencia pancreática y la desnutrición, la mediana de supervivencia es de 52,3 años según datos de la Canadian Cystic Fibrosis Foundation en 2019.(4)

### **2.1 Evolución histórica**

La primera documentación escrita acerca de la Fibrosis quística (FQ) aparece en un manuscrito alemán del siglo XV (Codex Latinus Monacensis 849). En él se recomienda lamer la nariz del niño para saber si tiene o no sabor salado y si, por tanto, se trata de un niño embrujado y condenado a una muerte precoz. Es el primer documento en el que se establece un nexo entre el sabor salado en la piel de estos niños y una posible enfermedad.

Más adelante en la historia, encontramos otros documentos que relacionan el sabor salado con la enfermedad como en “Diez privilegios para mujeres preñadas” del Dr. D Juan Alonso y de los Ruyzes de Fontecha, Profesor de Medicina de la Universidad de Alcalá en 1606. Sin embargo, no es hasta 1938 cuando Dorothy Andersen, patóloga en el hospital de niños de Nueva York describe por primera vez la clínica e histopatología de la FQ. En esta revisión la autora realizaba una descripción de los signos de esta enfermedad incluyendo la asociación con el íleo meconial y establecía como causa un déficit de vitamina A.

Es en 1945, cuando tras el estudio de 47 familias con FQ, Andersen y Hodges concluyen que la incidencia familiar observada era concordante con una herencia autosómica recesiva.

En 1952, Bodian elaboró la teoría fisiopatológica que explicaba las lesiones observadas en el páncreas, pulmón, hígado y conductos deferentes de los pacientes con FQ. El autor describió las secreciones espesas que taponaban los conductos excretores de las glándulas exocrinas, ocasionando la acumulación de estas secreciones y la consecuente destrucción glandular.

En ese mismo año, tras una ola de calor en Nueva York, y como consecuencia de las numerosas deshidrataciones con alcalosis hipoclorémica que sufrieron pacientes con FQ se llegó a la conclusión de la anormal eliminación de cloro por el sudor. Fue a raíz de este hecho que se estableció la determinación de la eliminación de cloro y sodio en sudor como el mejor método diagnóstico.

En 1959, Gibson y Cook desarrollaron el test de iontoforesis con pilocarpina para el diagnóstico de la FQ de forma segura. Hasta el momento se empleaba el método de exponer a los pacientes a altas temperaturas para provocar la sudoración y así realizar el diagnóstico (3).

## **2.2 Etiopatogenia**

La base para entender la fisiopatología de la FQ y sus manifestaciones clínicas son las mutaciones de la proteína CFTR (proteína reguladora de la conductancia transmembrana). El gen que codifica para la proteína CFTR fue descubierto en 1989, está formado por 188,702 pares de bases compuestas por 27 exones y se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7.(3)

Hay casi 1700 mutaciones del gen descritas en la actualidad, aunque la más común es la delección de 3 pares de bases codificantes para fenilalanina en la posición 508. Esta mutación hace que la proteína CFTR no pueda plegarse en el retículo endoplasmático condicionando su rápida degradación. Esta mutación está presente en, al menos, uno de los alelos en el 90% de los pacientes con FQ y el 50% son homocigotos para la mutación.

Las diferentes variantes del gen CFTR permiten clasificarlas en 6 clases. En general las variantes de las clases I, II, III y VI cursan con enfermedad más grave que en las variantes IV y V. Sin embargo, las implicaciones clínicas están determinadas por una combinación de variantes ambientales y factores modificadores del gen. Por ello las variantes

específicas no deben ser empleadas para determinar el grado de gravedad de la enfermedad.

Algunos genes modificadores conocidos que explican la incongruencia entre el genotipo y fenotipo de algunos pacientes con FQ son el TGF-beta 1 cuya alteración está asociada a mayor gravedad y el MBL (mannose-binding lectin) cuya deficiencia está asociada a menor función pulmonar y mayor riesgo de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*.

- **Clase I: Defectos en la producción de la proteína** – La mutación ocasiona una prematura aparición del codón de stop que hace que el ARNm no termine de realizar la copia y por tanto no se produzca la proteína CFTR y haya una ausencia total de proteína. Este tipo de variante está presente en aproximadamente el 20% de los pacientes con FQ.

Ejemplos: G542X, W1282X, R553X, 621+G>T y 1717-1G>A.

- **Clase II: Defectos en el procesamiento de la proteína**- La mutación ocasiona un procesamiento anormal de la proteína tras su síntesis que hace que ésta no pueda ser plegada ni transportada a su lugar de acción. Esta clase incluye la mutación F508del presente en el 50% de los pacientes homocigotos y en el 90% de los pacientes heterocigotos.

Existen fármacos dirigidos a inducir el transporte de la proteína CFTR a la superficie celular donde puede realizar parcialmente su función.

Ejemplos: F508del, N1303K y A455E.

- **Clase III: Defectos en la regulación de la proteína**- Aunque la proteína ha sido correctamente sintetizada y transportada a la membrana apical, no puede desarrollar su función como canal de cloro porque no permite la unión del ATP.

Ivacaftor es un fármaco específicamente dirigido a los pacientes con estas mutaciones ya que actúa como modulador del canal CFTR permitiendo su función. (5)

Ejemplos: G551D.



- **Clase IV: Defectos en la función de la proteína-** La mutación ocasiona una conductancia alterada del canal CFTR.

Ejemplos: R117H

- **Clase V: CFTR funcional insuficiente** – Hay proteína CFTR funcionante, aunque no en cantidades suficientes.

Ejemplos: c.1210-12T [5] (alelo 5T), c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.3850 2477C>T (3849+10kbC>T)

- **Clase VI: CFTR inestable o afectación de otros canales** – Esta clase ha sido estudiada en un pequeño grupo de pacientes y es considerada como una mutación grave.

El conocimiento de estas variantes puede ser útil para guiarnos en la terapia inicial pero posteriormente las decisiones clínicas deben ser tomadas en función de parámetros observables como el crecimiento, la función pulmonar o el estado nutricional. (6)

## 2.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la FQ está basado en una combinación entre la clínica presentada por el paciente y la correlativa determinación bioquímica o genética que confirme el diagnóstico. En la actualidad, la primera prueba que se realiza es el cribado neonatal que ha conseguido adelantar la edad del diagnóstico de forma muy importante. Clásicamente la primera prueba era el test del sudor, aunque existen otras pruebas que podemos realizar como la determinación molecular de la mutación de CFTR, la diferencia de potencial transepitelial nasal, determinación de la grasa fecal o incluso determinación de las enzimas pancreáticas.

Los criterios diagnósticos que han de cumplirse son:

- Manifestaciones clínicas de FQ en al menos un órgano ó resultado positivo del cribado neonatal ó hermano afecto de FQ.
- Evidencia de disfunción de la proteína CFTR a través de:

- Test del sudor positivo: Cloro en sudor > 60 mmol/L
- Presencia de dos alelos mutados para la proteína CFTR.
- Diferencia de potencial transepitelial nasal alterado

### **2.3.1 Test del sudor**

El test del sudor es la primera prueba que se realizaba hasta la aparición del cribado neonatal pasando a ser ésta última, la primera prueba a realizar.

El test del sudor se realiza mediante la iontoforesis con pilocarpina y la posterior cuantificación bioquímica de la concentración de cloro en el sudor. Con el paso del tiempo la prueba del sudor ha sido actualizada facilitando su aplicación. En 2018 se publicaba en “Journal of Materials Chemistry” la posibilidad de realizar la cuantificación del cloro en sudor mediante la colocación de una película sobre la piel del paciente y tomando una fotografía con un Smartphone, analizar el resultado. (7)

Tanto el test del sudor como la determinación de los potenciales transepiteliales nasales son test operador dependientes por lo que es fundamental que se realicen en centros especializados y siguiendo los protocolos establecidos para ello.

Esta prueba está indicada en:

- Recién nacidos con cribado neonatal positivo: en este caso se realizará a las 2 semanas de edad y cuando el niño alcance un peso superior a 2 kg.
- Recién nacidos con manifestaciones clínicas sugestivas de FQ (ej. Íleo meconial): en estos pacientes se trata de realizar el test del sudor al segundo día de vida, aunque habitualmente los resultados no son concluyentes.
- Niños y adultos con manifestaciones clínicas sugestivas de FQ.
- Hermanos de pacientes diagnosticados de FQ.

La interpretación de los resultados puede ser:

- **Normal** – Cloro en sudor < 29 mmol/L se considera normal y es muy improbable que el paciente tenga FQ.

Sin embargo, en pacientes con test del sudor < 29mmol/L pero fuerte sintomatología se requiere repetir el test del sudor o realizar una determinación de ADN ya que, en aproximadamente el 1% de los pacientes con FQ podemos encontrar un cloro en sudor normal.

- **Intermedio** – Cloro en sudor entre 30 y 59 mmol/L indica posible diagnóstico de FQ y justifica más pruebas.

El 20% de los pacientes con resultado intermedio en el test del sudor tienen FQ por lo que es necesario repetir el test del sudor y además realizar una determinación de las mutaciones CFTR.

- **Anormal** – Cloro en sudor > 60 mmol/L en dos determinaciones es diagnóstico de FQ por si solo si el paciente presenta sintomatología. En el caso de los positivos en el cribado neonatal no es necesaria la presencia de sintomatología para confirmar el diagnóstico.

### 2.3.2 Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular consiste en la detección de los alelos mutados del gen que codifica la proteína CFTR. Como ya se ha mencionado, la FQ es una enfermedad autosómica recesiva por lo que es necesario que el individuo presente los dos alelos mutados para presentar la enfermedad.

Si el resultado en el test del sudor es intermedio o anormal se debe realizar un diagnóstico molecular para confirmar o descartar FQ. Si se detectan dos alelos mutados y el resultado del test del sudor es intermedio o anormal podemos confirmar el diagnóstico de FQ. Si por el contrario no se identifican dos alelos mutados, se debe repetir el test del sudor.

En el caso de niños asintomáticos con resultados ambiguos en el test del sudor y en los análisis moleculares de ADN, se les ofrece el diagnóstico provisional de trastorno

relacionado con el gen CFTR hasta que pueda confirmarse el diagnóstico de FQ posteriormente mediante la realización de otras pruebas.

El American College of Medical Genetics ha desarrollado una serie de paneles de mutaciones para aplicar sobre las muestras genéticas de estos pacientes. Las variantes incluidas en cada panel son diferentes dependiendo de en que estado se aplique acorde con la diversidad étnica de cada población. La mayoría de los paneles testan para unas 23 variantes e identifican aproximadamente el 90% de las variantes del gen CFTR causantes de FQ.

Sin embargo, en aquellos casos en los que las determinaciones genéticas no detecten mutaciones se deberá repetir el test del sudor, y si sigue resultando anormal se deberán realizar técnicas moleculares más específicas: paneles de mutaciones más extensos, evaluación de deleciones o duplicaciones por MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) o secuenciación del ADN. (8)

### **2.3.3 Diferencia de potencial transepitelial nasal**

La diferencia de potencial transepitelial nasal se emplea para demostrar el mal funcionamiento del canal CFTR. La prueba consiste en medir la diferencia de potencial entre dos puntos: la mucosa nasal y el antebrazo del paciente. Para ello se colocan dos electrodos, uno en la cavidad nasal y otro en el tejido subcutáneo y se mide la diferencia de voltaje en condiciones basales, que en pacientes con FQ, suelen obtenerse valores inferiores a -40 mV. En una segunda fase se administra amiloride, que bloquea el transporte de sodio, obteniéndose valores muy reducidos. Por último, en una tercera fase se administra un agonista del AMP cíclico (isoproterenol o fenoterol), que estimulan el transporte de cloro dependiente del canal CFTR. En los pacientes con FQ el potencial basal no cambia en esta fase ya que el canal es defectuoso y no puede activarse.

Esta prueba se emplea en pacientes con resultados no concluyentes del test del sudor o el análisis de ADN. En pacientes con manifestaciones clínicas y diferencias de potencial transepitelial nasal anormales se puede establecer el diagnóstico de FQ.

### **2.3.4 Cribado neonatal**

En la actualidad, en Europa, los pacientes con FQ tienen una mediana de supervivencia de 52.6 años (95% I.C. 51.2–54.3) según datos europeos en 2017(9, 10). El gran aumento de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores entre los que ha influido de manera fundamental la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal del recién nacido. (2)

En la Figura 1 extraída del Reporte anual de la Fundación de Fibrosis quística de Estados Unidos de 2018 se puede observar como el porcentaje de pacientes diagnosticados mediante cribado pasa de un 10% aproximadamente en el año 2000 a un 70% en 2018.

Para poder indicar un cribado en una determinada enfermedad es fundamental que se cumplan unos criterios que incluyen 5 aspectos: 1) Que la enfermedad tenga una incidencia importante. 2) Que el método de cribado sea simple y práctico. 3) Que tenga un alto grado de sensibilidad y especificidad. Sobre todo, debe ser muy sensible ya que nos interesa detectar todos los casos de enfermedad. 4) Que exista una adecuada relación coste-beneficio. 5). Que el tratamiento precoz sea beneficioso en el curso de la enfermedad. (8)

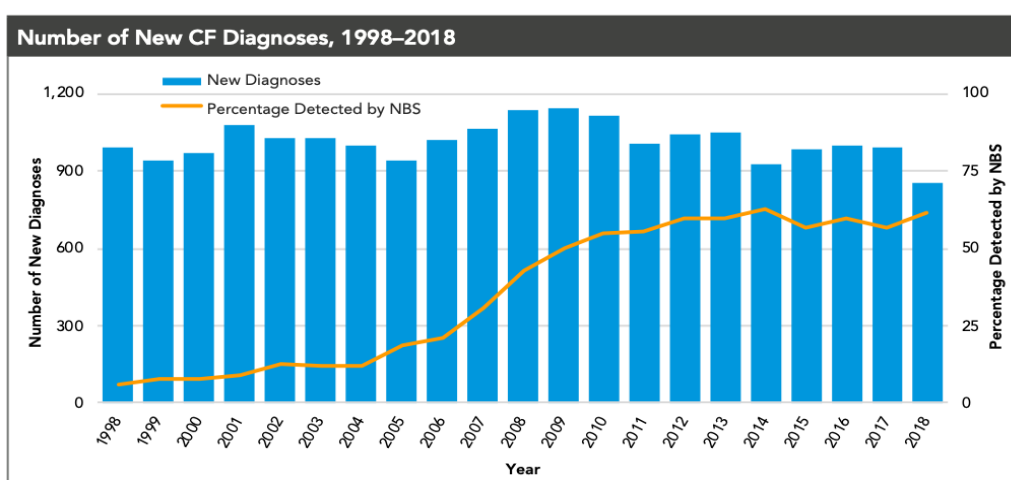


Figura 1. Reporte anual 2018 de la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (1)

Figura 1

La FQ cumple todos estos criterios, por lo que está indicado el cribado neonatal. Nos permite conocer la incidencia real de la enfermedad en las distintas poblaciones y así realizar un asesoramiento genético precoz a las familias con la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal o incluso preconcepcional en futuros embarazos. De esta forma, podremos instaurar un tratamiento inmediato y así prevenir el daño pulmonar.

En España el cribado neonatal se lleva a cabo en Cantabria desde 2011 y en todas las comunidades autónomas desde el año 2015.

Según el Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad de Neumología Pediátrica se ha demostrado que los niños diagnosticados de FQ mediante cribado neonatal consiguen una adecuada nutrición y una mejor función pancreática y pulmonar que aquellos diagnosticados ya con manifestaciones clínicas.

Por otro lado, el diagnóstico precoz permite un mayor control de la enfermedad y una detección precoz de la primera colonización bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* permitiendo así en la mayoría de los casos su erradicación y dilatando en el tiempo la colonización crónica. Esto reduce el número de complicaciones y lleva a una mejor evolución de la enfermedad reduciendo así el gasto sanitario.

En la actualidad el método de cribado neonatal consiste en la detección de tripsina inmunoreactiva (TIR) en una gota de sangre seca durante la prueba del talón y tiene una sensibilidad del 80%. Tras realizar la determinación de la mutación en el DNA la sensibilidad del cribado aumenta al 96%.<sup>(8)</sup> En los recién nacidos con FQ la disfunción pancreática hace que las enzimas pancreáticas estén alteradas y que la TIR esté alta en sangre. Semanas después del nacimiento los niveles de TIR caen en sangre por lo que tras 8 semanas de vida un resultado negativo en esta prueba no es informativo de ausencia de FQ mientras que un resultado positivo sigue siendo alto indicativo de FQ.

En Cantabria el protocolo empleado es la doble detección de TIR y si es positiva se realiza el test del sudor. Si con el test del sudor se confirma el diagnóstico o si la clínica es compatible se realiza la determinación de la mutación.<sup>(11)</sup>

### **2.3.5 Otros métodos diagnósticos**

Si el diagnóstico de FQ sigue sin poder confirmarse tras la repetición del test del sudor y el diagnóstico molecular del gen CFTR mutado, pero se mantiene la sospecha clínica debido a la presencia de resultados intermedios en el test del sudor o porque el paciente presente clínica compatible, aunque el test del sudor tenga resultados normales, debemos explorar otras opciones diagnósticas. En estos pacientes realizaremos la diferencia de potencial transepitelial nasal explicada en el epígrafe anterior. Además, debemos realizar una evaluación más detallada de posibles evidencias clínicas relacionadas con la mutación del gen CFTR.

Estos exámenes incluyen una evaluación de la función exocrina del páncreas mediante la medida de la elastasa fecal o la valoración del fluido duodenal tras estimulación con secretina y colecistoquinina, una evaluación detallada de la función pulmonar con pruebas de función respiratoria, valoración de la azoospermia, bronquiectasias o pancreatitis crónicas o repetitivas.

La evaluación de los senos nasales en tomografía axial computarizada para determinar la presencia de pansinusitis también es orientativa de FQ o enfermedad relacionada con CFTR.

## 2.4 Manifestaciones clínicas

El pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado mucho en las últimas décadas. Antes la gran mayoría de los pacientes eran diagnosticados de FQ tras presentar síntomas. Sin embargo, en la actualidad, gracias al diagnóstico precoz y los tratamientos médicos el curso de la enfermedad se ha modificado notablemente y el 61% de los pacientes son diagnosticados al nacimiento antes de presentar síntomas (Registro español de Fibrosis quística: informe anual 2016) (12). Según los datos del registro la esperanza de vida de un bebé con FQ nacido en 2016 es de 47 años mientras que la de los nacidos entre 1992 y 1996 es de 35 años. Este aumento de la supervivencia de 12 años es un claro indicador del progreso en el diagnóstico y manejo de la enfermedad. Además, debemos tener en cuenta que estas cifras no tienen en cuenta las continuas mejoras en detección y atención de la enfermedad por lo que el pronóstico puede mejorar aun más.

En función de las manifestaciones clínicas podemos dividir a los pacientes en:

- **Fibrosis quística típica o clásica:** La mayoría de estos pacientes tienen compromiso de múltiples sistemas (pulmonar, sinusal, pancreático, aparato reproductivo, etc.) y tiene test de sudor positivo.
- **Fibrosis quística no clásica:** Se da más frecuentemente en pacientes adultos, que podrían tener test de sudor normal o indeterminado, enfermedad pulmonar leve y con poco compromiso gastrointestinal. Además, son pacientes que tienen una alta frecuencia de mutaciones CFTR inusuales.

### 2.4.1 Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar de los pacientes con FQ se explica por la disminución del aclaramiento mucociliar debido a la mayor viscosidad de las secreciones. Esto predispone a infecciones bacterianas recurrentes que generan una respuesta inflamatoria que lleva a obstrucción bronquial, bronquiectasias y deterioro respiratorio. El grado de afectación pulmonar es diferente en cada paciente y está condicionado en parte por el genotipo y por factores ambientales.

Las manifestaciones principales son la tos crónica y la expectoración que pueden estar presentes desde la infancia. Con el tiempo van aumentando en frecuencia e intensidad y, a medida que progresan las infecciones bacterianas y el daño pulmonar, las expectoraciones se van volviendo purulentas. Con el aumento del daño pulmonar puede aparecer disnea leve que a medida que progresa el deterioro va siendo más grave. Los

pacientes diagnosticados en la edad adulta pueden tener síntomas más larvados y una función respiratoria normal lo que dificulta su detección.

La radiografía de tórax puede ser normal pero, a medida que progresa el daño pulmonar pueden aparecer hiperinsuflación pulmonar, engrosamiento peribronquial e impactos mucosos. Posteriormente aparecen bronquiectasias de predominio en los lóbulos superiores. Se recomienda realizar TAC de tórax para definir la extensión de las bronquiectasias y además estudiar otras posibles complicaciones como es el neumotórax entre otras. Otras complicaciones conocidas son la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la hemoptisis.

Además, los pacientes con FQ pueden presentar otras manifestaciones respiratorias como son la sinusitis o la poliposis nasal entre otras. Entre un 90-100% de los pacientes por encima de los 8 meses presenta sinusitis con panopacificación de los senos paranasales en la imagen radiográfica. Clínicamente suele presentarse con congestión nasal crónica, cefaleas, tos debida al goteo nasal y disrupciones del sueño. En algunos pacientes estas sinusitis pueden incentivar las infecciones del tracto respiratorio inferior a pesar de que los microorganismos implicados no sean los mismos. La poliposis nasal está presente en un 10-32% de los pacientes(8).

#### **2.4.2 Enfermedad pancreática**

La insuficiencia pancreática está presente en dos tercios de los pacientes al nacimiento y un 20-25% de los pacientes restantes la desarrollará durante el primer año de vida. Es por esto que la gran mayoría de los pacientes con FQ ya presentan malabsorción de grasas a partir del primer año de vida. La insuficiencia pancreática en estos pacientes se produce debido al déficit de cloro intraluminal para el intercambio con el bicarbonato de forma que se produce insuficiente jugo pancreático que tapona y obstruye los conductos pancreáticos. Esto conlleva una activación prematura de las enzimas pancreáticas que ocasiona daño pancreático, con fibrosis e insuficiencia pancreática exocrina. Clínicamente se manifiesta con esteatorrea, fallo de medro y dificultad para la ganancia ponderal.

La continua lesión sobre el páncreas predispone a estos pacientes al desarrollo de pancreatitis en un 10% de los pacientes. Además, se ha visto que en pacientes con FQ la prevalencia de diabetes es 100 veces mayor que en la población general y ésta se incrementa con la edad.



### **2.4.3 Síndrome de obstrucción intestinal distal**

El íleo meconial es la forma inicial de presentación de la FQ en el 15-20% de los recién nacidos y consiste en la obstrucción del íleon terminal por la presencia de meconio anormalmente denso y adherente.

El síndrome de obstrucción intestinal distal está presente en aproximadamente el 15% de los pacientes adultos y es una manifestación más común en pacientes con genotipos severos y enfermedad pulmonar avanzada. Se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa de intestino por material mucosos y fecal espeso a nivel de la región ileocecal.

### **2.4.4 Enfermedad hepática**

La enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística tiene múltiples presentaciones puede presentarse como una colestasis neonatal, esteatosis hepática o cirrosis biliar focal (13). La manifestación hepática patognomónica de la FQ es la cirrosis biliar focal debido a una obstrucción biliar y fibrosis periportal progresiva (14) que se desarrolla en el 10% de los pacientes con FQ (12). La cirrosis suele desarrollarse durante la infancia y en su forma más severa progresa hasta la hipertensión portal. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes se trata de una cirrosis que se mantiene compensada durante años o décadas.

A medida que mejora la supervivencia las manifestaciones hepáticas, que clásicamente tenían una menor importancia en la enfermedad, se sitúan como la 3ª causa de muerte en la actualidad de los pacientes con FQ. Hoy en día la FQ es la tercera causa de trasplante hepático en la infancia.

Es por esto que, en todos los pacientes con FQ debemos explorar el hígado y evaluar la función hepática anualmente, especialmente en aquellos con mutaciones graves (12).

### **2.4.5 Enfermedad renal**

La nefrolitiasis y nefrocalcinosis son patologías comunes en pacientes con FQ debido a la presencia de factores de riesgo como la hiperoxaluria entérica derivada de la malabsorción de grasas por la insuficiencia pancreática. La prevalencia de nefrocalcinosis microscópica en los pacientes con FQ está entre 27-92% y de ellos aproximadamente un 5% desarrollará nefrolitiasis.(8)

#### **2.4.6 Infertilidad**

A pesar de que la espermatogénesis no está afectada, el 95% de los hombres con FQ presenta azoospermia secundaria a agenesia de los conductos deferentes e hipoplasia de las vesículas seminales, conductos eyaculadores y epidídimo. Sin embargo, las mujeres con FQ son fértiles o presentan una leve disminución de su fertilidad debido a malnutrición y alteración del moco cervical.

Es importante proporcionar un adecuado consejo genético a padres con FQ ya que toda su descendencia será al menos portadora del gen CFTR.

#### **2.4.7 Compromiso osteoarticular**

En un 30% de los pacientes de todas las edades encontramos una mineralización ósea reducida y, este porcentaje aumenta hasta el 75% si solo hablamos de adultos con FQ. Esto conlleva un aumento del riesgo de fracturas y cifoescoliosis. Las causas que llevan a este deterioro son múltiples: malabsorción de vitamina D, malnutrición, actividad física, tratamiento con glucocorticoides y el retraso de la pubertad e hipogonadismo.

#### **2.4.8 Cáncer**

Hay estudios que sugieren que los pacientes con FQ tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de origen gastrointestinal. Entre estos, el mayor riesgo fue de intestino delgado, colon y tracto biliar. (15)

### **2.5 Abordaje terapéutico**

La FQ es una enfermedad multisistémica y como tal debe de recibir un tratamiento multidisciplinario y un seguimiento en centros especializados.

La enfermedad pulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El tratamiento de la enfermedad pulmonar ha experimentado una rápida evolución gracias a los numerosos ensayos clínicos que han permitido un mejor conocimiento de su base genética y fisiopatológica. Gracias a estos avances se puede

observar un exponencial aumento de la supervivencia como el que se muestra en la Figura 2.

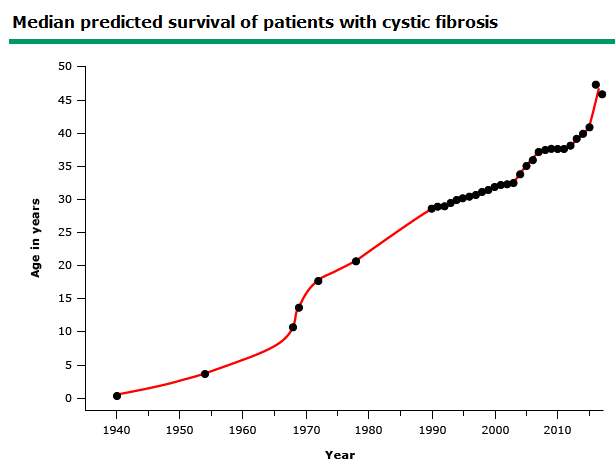


Figura 2

Figura 2. Datos de 1940 a 1978 recogidos de Davis et al. Datos de 1990 a 2017 recogidos de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry.  
Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1229

El abordaje terapéutico actual de la FQ se basa en 4 pilares fundamentales que se desarrollarán a continuación. El primero de ellos consiste en realizar un diagnóstico precoz de la FQ. El diagnóstico precoz mediante el cribado neonatal ya ha sido descrito en el apartado de 1.3.2 por lo que, ahora se desarrollarán los tres puntos restantes.

## 2.5.1 Tratamiento de la enfermedad pulmonar

### 2.5.1.1 Fármacos que actúan sobre el canal CFTR

Los fármacos que actúan sobre el canal CFTR actúan aumentando la producción, optimizando el procesamiento intracelular o la función de la proteína CFTR defectuosa en estos pacientes. Son fármacos que precisan una determinación de la mutación que presenta el paciente antes de ser administrados ya que, en función de la alteración genética que presente el paciente, será subsidiario o no de recibir tratamiento con estos fármacos.

- **Ivacaftor:** este fármaco actúa como potenciador de la función del canal CFTR, manteniéndolo abierto y permitiendo la salida de cloro al exterior celular. Sólo es eficaz en aquellas mutaciones del gen CFTR de clase III (función de la canal

alterada), como G551D. Estudios en fase III documentan una mejora global del FEV1 de un 16-17%. Por ello, este fármaco no es eficaz en monoterapia en pacientes con mutación F508del, ya que necesita que la proteína CFTR sea sintetizada para poder potenciar su funcionamiento. Sin embargo, se ha visto que si se administra en combinación con Lumacaftor, éste actúa como molécula correctora permitiendo la actuación del Ivacaftor en estos pacientes. (16, 17)

Otra doble terapia empleada en personas homocigotas para F508del es la combinación de Ivacaftor con Tezacaftor. Esta doble terapia también produce una mejora de la función pulmonar y reduce el riesgo de exacerbaciones pulmonares. El Tezacaftor corrige parcialmente el plegamiento incorrecto de CFTR ocasionado por la mutación F508del permitiendo que Ivacaftor mejore la activación del canal.

La financiación para ambas terapias fue aprobada por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) en Marzo de 2019. La combinación Lumacaftor-Ivacaftor está autorizada para niños menores de 12 años homocigotos para la mutación F508del mientras que Tezacaftor-Ivacaftor está autorizada para pacientes mayores de 12 años homocigotos para F508del o heterocigotos para F508del con una de las siguientes mutaciones:

P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711 + 3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789 + 5G → A, 3272-26A → G, y 3849 + 10kbc → T.

- **Triple terapia (Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor):** Esta terapia está indicada para todos aquellos pacientes con al menos una copia de F508 que sean mayores de 12 años. En Estados Unidos fue aprobada en Octubre de 2019 por la FDA, en España aun no está aprobada su financiación.

Los estudios realizados para su aprobación demostraron que elexacaftor en combinación con tezacaftor e ivacaftor aumenta el transporte de cloro en las células bronquiales epiteliales humanas con la mutación F508del en heterocigosis un 50%.

En un estudio aleatorizado realizado con 403 pacientes mayores de 12 años y heterocigotos para F508del en el que se comparó la triple terapia con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor con el placebo se observó un aumento de 13.8 puntos (IC 95% 12.1-15.4) el porcentaje de volumen espiratorio forzado previsto en un segundo (VEF1) después de cuatro semanas de tratamiento (criterio de valoración primario) y en 14.3 puntos ( IC del 95%: 12.7-15.8) después de 24 semanas. El número de exacerbaciones pulmonares disminuyó en un 63% en el

grupo de la triple terapia en comparación con el placebo, y el cloro en sudor disminuyó en 41.8 mmol/l. Los síntomas respiratorios mejoraron significativamente en el grupo tratado con terapia de combinación triple, medida por un cuestionario estandarizado. (18)

Además, se trata de una terapia que genera muy pocos efectos adversos. Únicamente se recomienda realizar un control de perfil hepático cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente.

#### 2.5.1.2 Terapias para mantener la vía aérea libre de secreciones

Para el mantenimiento de la vía aérea libre y no obstruida por las espesas secreciones características de la FQ, se debe centrar el manejo terapéutico en fisioterapia respiratoria y fármacos que promuevan la fluidificación de las secreciones.

La fisioterapia respiratoria es clave y central en el abordaje de la enfermedad. Debe iniciarse de forma precoz tras el diagnóstico y realizarse un mínimo de 2 sesiones diarias aumentando la frecuencia según la necesidad. Las técnicas varían en función de la edad siendo al inicio realizadas por los padres y a partir de los 6 años comienzan a enseñarse maniobras de drenaje autogénico (19).

Además de la fisioterapia respiratoria la realización de ejercicio de manera regular es muy importante para los pacientes con FQ.

En cuanto a los agentes farmacológicos que promueven la limpieza de las secreciones se dispone de los descritos a continuación:

- **DNAasa I (Dornase alfa):** Es una endonucleasa que rompe las cadenas de ADN de los neutrófilos responsables de la alta viscosidad de las secreciones en estos pacientes. Este fármaco ha demostrado mejorar la función pulmonar elevando el FEV1 en un 6% en pacientes mayores de 6 años y disminuyendo la frecuencia de exacerbaciones pulmonares. La mayoría de las guías clínicas lo indican en el paciente mayor de 6 años independientemente de su función pulmonar. El uso en pacientes menores debe ser evaluado según distintos parámetros (FEV1, grado de expectoración, auscultación de sibilancias). También puede valorarse su uso en pacientes con un patrón radiológico patológico o en el transcurso de exacerbaciones pulmonares. Actualmente supone el tratamiento de primera línea para la fluidificación de las secreciones en estos pacientes.

- **Solución salina hipertónica al 7%:** actúa generando un gradiente osmótico en las secreciones respiratorias haciéndolas de esta forma más fluidas. Suele utilizarse previo a la fisioterapia respiratoria y para inducir el esputo a la hora de recoger muestras microbiológicas. Como precaución, es aconsejable administrar previamente un broncodilatador, pues puede causar una broncoconstricción al ser inhalado. Es de utilidad en aquellos pacientes con exacerbaciones no respondedores al tratamiento con DNAsa.
- **Manitol:** actúa como un agente osmótico al igual que la solución salina hipertónica. Por el momento su uso está aprobado en población adulta y se espera que pronto pueda ser empleado en menores de 18 años también.(16)

#### 2.5.1.3 Prevención de infecciones

La prevención de la infección respiratoria en los pacientes con FQ se realiza a través de la vacunación, medidas de control de la transmisión de infecciones e incluso tratamientos antivirales en pacientes seleccionados.

Además de todas las vacunas incluidas en el calendario vacunal, los pacientes con FQ deben recibir la vacuna de la gripe anual a partir de los 6 meses de edad y las vacunas antineumocócicas, vacuna conjugada 13-valente y la vacuna polisacárida 23-valente, a los 2 meses y a los 2 años respectivamente.

Hay algunos estudios que recomiendan el uso de Palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en menores de 24 meses con enfermedad pulmonar grave aunque por el momento no hay un consenso claro respecto a su uso. (20)

En cuanto a las medidas de prevención de transmisión, se ha visto que hay una serie de microorganismos que pueden ser transmitidos entre los pacientes con FQ, tanto fuera como dentro de las instalaciones sanitarias, por lo que para minimizar este riesgo la Cystic Fibrosis Foundation elaboró unas guías. En lo relativo a la prevención de la transmisión en las instalaciones sanitarias se incluyen medidas de precaución de contacto, separación de pacientes en función de sus colonizaciones, uso de mascarillas en las salas de espera y promoción de la higiene de manos. (21)

#### 2.5.1.4 Terapia antiinflamatoria

Los pacientes con FQ presentan una importante inflamación neutrofílica en su vía aérea que, aunque necesaria para combatir las infecciones termina resultando dañina. Para combatir esta inflamación se emplean distintos fármacos:

En cuanto a la corticoterapia en los pacientes con FQ tiene las siguientes indicaciones:

- Azitromicina: se recomienda su uso por su efecto antiinflamatorio en niños mayores de 6 años independientemente de si tienen cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa* o no. También tiene indicación en niños a partir de 6 meses que tengan por primera vez cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*.

Habitualmente se prescribe su uso 3 veces por semana en una dosis de 10 mg/kg hasta 500 mg por dosis en niños y 500 mg para adultos. Un estudio sugiere que la toma diaria de 250 mg en adultos tiene una eficacia similar y facilita la adherencia al tratamiento. (22)

Debemos tener dos precauciones principales antes de iniciar un tratamiento con azitromicina que son; comprobar que el paciente no presente una infección por mycobacterias no tuberculosas y que puede que el tratamiento crónico con azitromicina reduzca la eficacia del tratamiento con trobramicina. (UpToDate).

- Ibuprofeno: tiene un uso limitado como agente antiinflamatorio aunque la Cystic Fibrosis Foundation recomienda su uso a altas dosis 25-30 mg/kg en niños entre 6 y 17 años con buena función pulmonar (FEV1 >60%)(23). En la practica apenas se prescribe fuera de un grupo muy limitado de pacientes pediátricos.
- Corticoterapia inhalada: se emplean budesonida y fluticasona y en algunos casos ciclesonida en pacientes con sibilancias u otros signos de asma incluidos los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Corticoterapia oral: se suele utilizar prednisona de forma breve en pacientes con exacerbaciones agudas, pacientes con ABPA, broncoespasmo severo o en fases terminales de la enfermedad.

En los casos en los que persisten las sibilancias a pesar de la corticoterapia inhalada se puede iniciar el tratamiento con b2-agonistas de larga duración combinado con corticoides (1, 16).

Además, se recomienda el uso de b2-agonistas de corta duración antes de las sesiones de fisioterapia respiratoria para facilitar la limpieza de secreciones, antes de la administración de la nebulización de solución hidrosalina y como medicación de rescate en pacientes con hiperreactividad bronquial.

#### 2.5.1.5 Mantener la vía aérea libre de infección

Las infecciones respiratorias crónicas son el principal factor responsable del deterioro progresivo de la función pulmonar y del mal pronóstico de la enfermedad. Es por esto que, el tratamiento precoz de las colonizaciones patológicas es fundamental para evitar el progreso de colonizaciones intermitentes a estadios crónicos. Para ello es fundamental el uso de antibióticos específicos en cada momento y mantener una vigilancia microbiológica de la vía aérea mediante la toma periódica de cultivos de secreción bronquial. (19) El laboratorio de microbiología debe tener protocolizado el estudio de muestras de expectoración de pacientes de FQ para la búsqueda de los principales agentes, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus fumigatus* y Micobacterias no tuberculosas.(16)

Como se puede observar en la Figura 3. tomada del Reporte anual 2018 de la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos en la vía aérea de los pacientes con FQ se van aislando diferentes gérmenes siguiendo una secuencia temporal. (1) Es frecuente que en los primeros años de vida los pacientes puedan presentar infecciones de vías altas, sobre todo de origen viral. El tratamiento recomendado consiste en administrar amoxicilina-clavulánico oral durante un mínimo de 2 semanas hasta la mejoría clínica (1 semana sin síntomas). Con este tratamiento se cubre la presencia de *S. aureus* y *H. influenzae*. A medida que avanzamos en los grupos de edad observamos como aumenta la prevalencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.



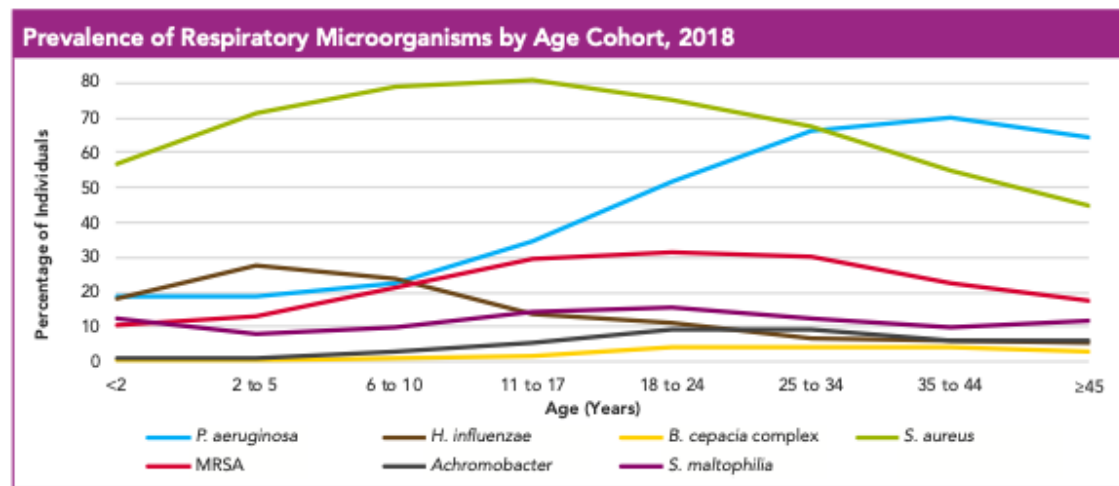


Figura 3. Reporte anual 2018 de la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos.

<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>

Figura 3

A continuación, se desarrollará brevemente el manejo específico de cada una de las posibles infecciones respiratorias.

### *Staphylococcus aureus*

El *S. aureus* es el patógeno identificado de forma más frecuente en los cultivos de niños aunque sigue conservando su importancia en adultos. A pesar de que no hay clara evidencia se administra cefaclor hasta los 3 años para prevenir la infección por *S. aureus* si no hay contraindicaciones que lo impidan (alergias o intolerancias).

Tras un primer cultivo positivo para *S. aureus* con deterioro clínico asociado, si el paciente está recibiendo la profilaxis con cefaclor, el tratamiento se basa en amoxicilina-clavulánico oral durante 4 semanas. Si por el contrario el paciente no recibía la profilaxis el tratamiento consistirá en 4 semanas con cefaclor oral. Si el estado clínico del paciente es malo se opta por terapia intravenosa con meropenem + tobramicina + teicoplanina durante 14 días. En el caso de que la colonización se cronifique, es decir, se aísle en un año, en más de 2 ocasiones, *S. aureus* se debe administrar profilaxis con cefaclor a altas dosis aunque el paciente sea mayor de 3 años. Si aun así persiste, se puede considerar la administración de ácido fusídico y rifampicina en combinación, amoxicilina-clavulánico, cotrimoxazol o vancomicina nebulizada.

### *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ha cobrado mayor importancia en los últimos tiempos aumentando su prevalencia en los pacientes con FQ de un 9.2% en 2002 a un 25.9% en 2017(1). La infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes con FQ se ha visto relacionada con un mayor deterioro de la función pulmonar y aumento el riesgo de muerte(24, 25). Sin embargo, hay controversia en cuanto a lo que su erradicación se refiere. En pacientes seleccionados en los que implique un deterioro clínico y en los que sea posible tolerar el tratamiento se trata con rifampicina oral, sulfametoxazol-trimetoprim y mupirocina nasal.

### *Haemophilus influenzae*

Una vez aislado el microorganismo por primera vez, el tratamiento empleado debe ser amoxicilina-clavulánico oral durante 4 semanas en pacientes con buen estado clínico, que puede combinarse con azitromicina, claritromicina, o incluso cefalosporinas si persisten los síntomas. La única indicación de las cefalosporinas en pacientes con FQ es la infección por *H. influenzae* no respondedora a otros antibióticos ya que su uso aumenta la prevalencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. En caso de pacientes con mal estado clínico se opta por terapia intravenosa con ceftazidima + tobramicina durante 14 días. En el caso de cronificarse, se puede administrar amoxicilina-clavulánico, aunque su efectividad no está clara.

### *Pseudomonas aeruginosa*

La primoinfección por *Pseudomonas aeruginosa* es erradicable con las pautas antibióticas adecuadas. Sin embargo, si la infección no se trata adecuadamente, con el tiempo, los gérmenes crean un biofilm que cubre la colonia y que les otorga un escudo protector que no puede ser atravesado por anticuerpos, neutrófilos ni antibióticos. En este punto la infección ya no puede ser erradicada y el paciente tendrá un estado de infección crónica en el que los antibióticos no logran curar la infección sino únicamente reducir la cantidad de colonias.

Los pacientes con FQ están especialmente predispuestos a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en ocasiones incluso desde el primer año de vida. La prevalencia de la infección por *Pseudomonas* aumenta con la edad de forma que más del 60% de los adultos tienen ya una infección crónica. (1)

Se recomienda realizar una erradicación temprana tras la detección de la primoinfección por *P. aeruginosa* que suele detectarse precozmente ya que se realizan cultivos de esputo o frotis faringeos cada 3 meses durante el seguimiento. La primoinfección se

trata con tobramicina inhalada (300mg dos veces al día) durante 28 días. Si, tras el primer ciclo de tratamiento, en los cultivos sigue apareciendo infección por *P. aeruginosa* se repite el ciclo. (17)

Cuando la infección ya se ha establecido como crónica el tratamiento de primera línea consiste en administrar ciclos de 28 días de tobramicina inhalada (300 mg dos veces al día) con descansos de 28 días entre cada ciclo. Cuando este tratamiento no es efectivo o no es bien tolerado por el paciente se emplea aztreonam- lisina inhalado (75 mg tres veces al día) durante 28 días con descansos de 28 días entre cada ciclo. En tercera línea estaría el tratamiento con colistina inhalada.

### *Burkholderia cepacia complex*

Las especies que se aíslan con más frecuencia en los pacientes con FQ son *Burkholderia multivorans* y *B. Cenocepacia*(26). La infección crónica con *B. cepacia complex* se asocia con un deterioro acelerado de la función pulmonar y menos supervivencia(27).

Se trata de un grupo de microorganismos muy difíciles de erradicar, tendiendo a convertirse en colonizaciones crónicas. Tras un primer aislamiento, el tratamiento de erradicación debe basarse en antibióticos intravenosos, como meropenem o temocilina, siempre dirigidos por el antibiograma. En casos de colonizaciones crónicas, el empleo de colistina inhalada no suele ser una opción válida, ya que frecuentemente las cepas son resistentes a este antibiótico. Los fármacos nebulizados que pueden resultar eficaces son ceftazidima, meropenem, tobramicina, aztreonam o temocilina. También puede considerarse añadir doxicilina oral como tratamiento a largo plazo.

En los pacientes trasplantados infectados con *B. cenocepacia* se ha visto una recurrencia de infecciones en ocasiones graves lo que ha llevado a que muchos centros de trasplante lo consideren una contraindicación para el trasplante pulmonar(28).

### *Stenotrophomonas maltophilia*

En caso de aislar este microorganismo, presente en un 12.9% de los pacientes con FQ, (Cystic Fibrosis Foundation) el tratamiento de erradicación debe estar dirigido por la clínica. En la mayoría de los casos *S. maltophilia* no se comporta como patógeno y la colonización cede espontáneamente. En cambio, en algunos pacientes genera síntomas que pueden afectar la función pulmonar, por lo que debe erradicarse con cotrimoxazol. Otras opciones terapéuticas incluyen cloranfenicol, trimetoprim o, en pacientes mayores de 12 años, minociclina.

### Micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias atípicas que más frecuentemente afectan a los pulmones son *M. avium*, *M. abscessus* complex y algunas otras especies como *M. kansasii*, *M. xeropeni*, *M. malmoense*, *M. fortuitum* o *M. simiae*. En la mayoría de las ocasiones los cultivos positivos para estos microorganismos reflejan flora comensal que no requiere tratamiento. Sin embargo, en caso de aislamiento de *M. abscessus*, debe aislarse al paciente e iniciarse antibioterapia dirigida por antibiograma, ya que esta micobacteria en especial puede causar graves daños en el parénquima pulmonar. Esta colonización se considera erradicada después de haber obtenido 4 muestras de esputo negativas al cabo del año siguiente a la finalización del tratamiento.

### *Achromobacter xylosoxidans*

Se aísla en el 5.8% de los pacientes (Cystic Fibrosis Foundation) y no existe una evidencia clara respecto a la actitud terapéutica. En un primer aislamiento se tiende a erradicar la colonización con amoxicilina clavulánico y colistina nebulizada si el niño tiene buen estado general. En caso de que el estado clínico sea desfavorable se tratará con antibioterapia intravenosa si fuese necesario. El fármaco empleado es la colistina, tanto en forma intravenosa como nebulizada.

### *Serratia marcescens*

Al igual que en el caso anterior, existe escasa literatura acerca del tratamiento, por lo que debe individualizarse en cada paciente y emplearse la antibioterapia según el antibiograma.

### Virus Influenza

Los pacientes diagnosticados de FQ son considerados como pacientes con alto riesgo de infectarse por virus sobre todo la población infantil. Los virus responsables de estas infecciones habitualmente son *Coxsackie*, *Rhinovirus*, *Virus Respiratorio Sincitial*, *Virus Parainfluenza*, *Adenovirus* y *Virus Influenza*. Para este último y, como ya se ha mencionado, se recomienda a estos pacientes la vacunación anual.

En caso de no estar inmunizados y en caso de que el *Virus Influenza* sea el responsable de una exacerbación aguda con deterioro clínico importante se puede con oseltamivir o baloxavir oral.

### *Aspergillus fumigatus*

La prevalencia de la especie *Aspergillus* en las secreciones respiratorias se estima entre un 12 y un 35%. Hay controversia respecto al modo y cuantía en la que el hongo contribuye al deterioro progresivo de la función pulmonar en pacientes con FQ por lo que no hay evidencia definitiva que indique el tratamiento con terapia antifúngica en estos pacientes.

Se considera realizar tratamiento cuando hay criterios de aspergilosis broncopulmonar inmunoalérgica (ABPA), entidad muy lesiva a nivel pulmonar. El tratamiento de elección frente a *Aspergillus* se basa en antifúngicos como itraconazol, voriconazol o posaconazol. En casos de ABPA, debe añadirse corticoterapia.

Se debe insistir a los pacientes en que eviten ambientes en los que puede haber altos niveles de *A. fumigatus* como son lugares de construcción, establos o lugares con estiércol.

### *Scedosporium apiospermum*

El *Scedosporium* es el segundo hongo más frecuentemente aislado en los cultivos de pacientes con FQ aunque normalmente no da lugar a sintomatología (29)(29). El tratamiento consiste en posaconazol en primera línea o voriconazol si no se consigue su erradicación.

### *Candida albicans*

El aislamiento de este microorganismo en los esputos suele ser fruto de la contaminación de la muestra tras el paso de la muestra por la cavidad oral del paciente. Debe tratarse con nistatina bucal si acarrea síntomas (estomatitis, placas blanquecinas). En cambio, si la muestra procede de un lavado broncoalveolar se deberá iniciar tratamiento sistémico con fluconazol oral durante 2 semanas.

En caso de complicaciones, estas serán tratadas de forma específica dependiendo de su naturaleza. El trasplante pulmonar está indicado en fases avanzadas de la enfermedad. Actualmente la FQ supone la primera causa de trasplante pulmonar en niños y la tercera en adultos. Existen criterios específicos de indicación y de exclusión para valorar la realización de trasplante en estos pacientes (19).

## 2.5.2 Manejo nutricional óptimo

Mantener un adecuado estado nutricional en los pacientes es fundamental para asegurar su normal desarrollo. Como se puede observar en las figuras del Reporte anual 2017 de la Fundación de Fibrosis quística de Estados Unidos hay una correlación estrecha entre el índice de masa corporal (BMI) y la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>). En los niños se recomienda mantener un percentil igual o superior al p50 y en los adultos un IMC igual o superior a 22 para las mujeres y 23 para los hombres. (1)

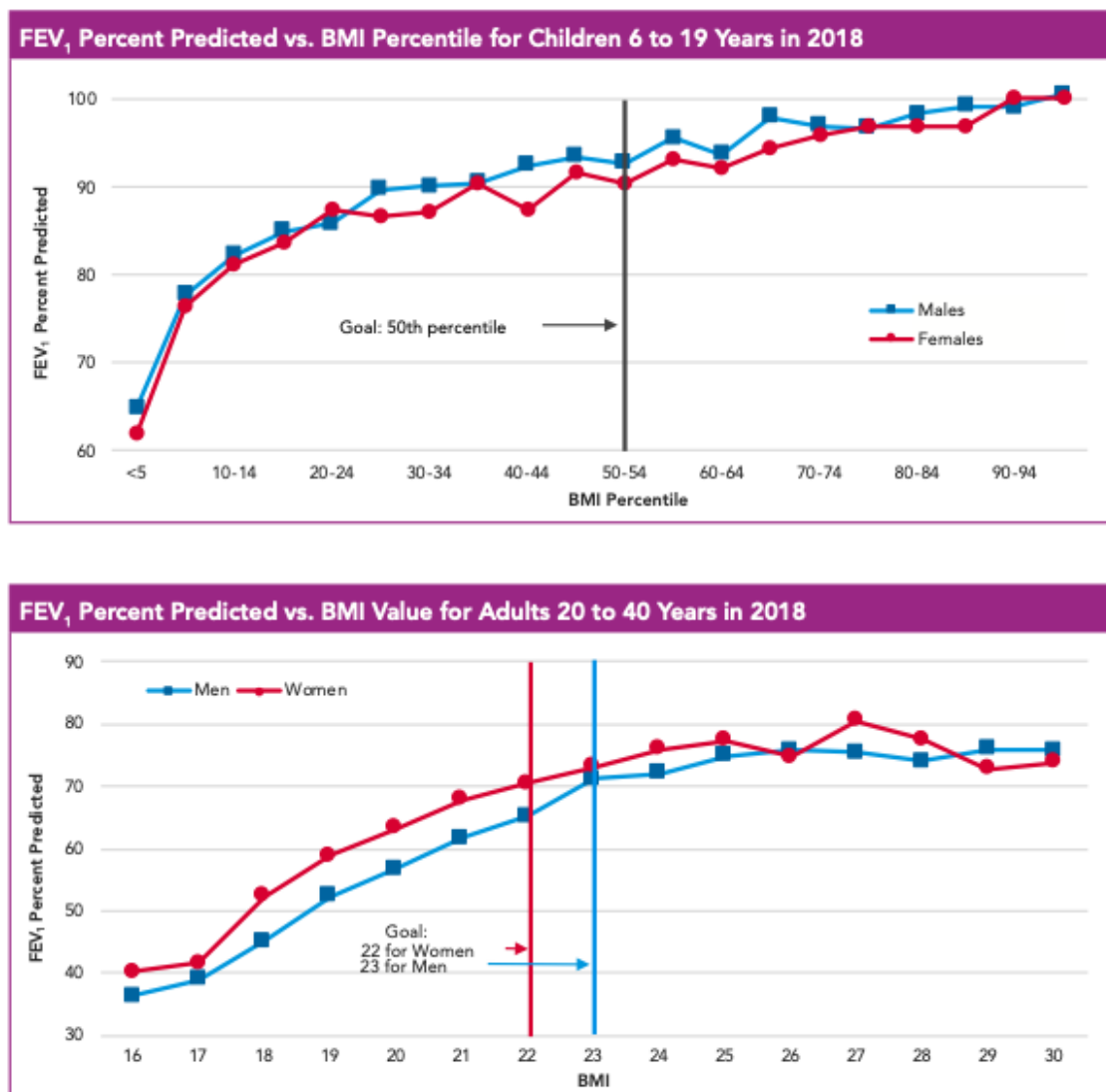


Figura 4. Reporte anual 2018 de la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos.

<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>

Figura 4

Además del control del IMC, debemos recordar que la mayoría de los pacientes europeos afectos de fibrosis quística presentan insuficiencia pancreática. La falta de función de la glándula puede ser medida mediante la determinación de la elastasa fecal en las heces de los pacientes.

La terapia de sustitución enzimática consiste en un aporte oral de enzimas pancreáticas lipasa, proteasa y amilasa. Para evitar su digestión estas enzimas vienen contenidas en cápsulas con recubierta entérica.

La educación nutricional con medidas dietéticas, sumado a suplementos alimenticios orales y vitamínicos de los grupos A, D, E y K suponen los pilares fundamentales del tratamiento de soporte. Los casos más graves de desnutrición precisan el uso de nutrición enteral o parenteral para garantizar un aporte calórico adecuado.

Los pacientes con FQ requieren habitualmente dietas hipercalóricas e hiperprotéicas para alcanzar los niveles de IMC óptimos. Esto implica en general dietas consistentes en un 150% de las calorías habituales para su edad.

En el control del metabolismo óseo en muchas ocasiones la sola administración de vitamina D no es suficiente para evitar la osteopenia, las consecuentes fracturas patológicas o deformidades óseas. Por ello se deben monitorizar los niveles de vitamina D, Calcio, Fósforo y PTH además de realizar densitometrías óseas cada 2 años a partir de los 8 años.

En cuanto a la diabetes mellitus relacionada con la FQ se debe vigilar su aparición desde los 10 años con un test anual de tolerancia a la glucosa.

Por último, es importante evaluar anualmente la función hepática ya que, aunque es raro que los pacientes lleguen a un fallo hepático grave, entre el 20 y el 40% de los pacientes con FQ desarrollan algún tipo de disfunción hepática.

### **2.5.3 Manejo en centro especializado multisistémico**

El tratamiento de todos los aspectos relacionados con la enfermedad, como el metabolismo óseo, la diabetes, la pubertad y el desarrollo o la infertilidad deben ser manejados por equipos médicos especializados de forma conjunta para garantizar el manejo óptimo de la FQ. (19)

### **3 Objetivos**

El principal objetivo considerado en este trabajo es analizar la situación actual en la que se encuentran los pacientes diagnosticados de FQ que son atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). De forma más específica:

1. Describir las características de la población adulta y pediátrica con FQ seguida en el Hospital Universitario Valdecilla (HUMV).
2. Analizar los principales motivos de diagnóstico de los individuos de la cohorte y la edad a la que recibieron el diagnóstico de FQ.
3. Estudiar las principales mutaciones del gen CFTR presentes en la población a estudio.
4. Identificar las colonizaciones que más se repiten en los pacientes de la muestra y observar su correlación con la bibliografía.
5. Describir los tratamientos antibióticos y otros fármacos relacionados con la FQ empleados en la actualidad.
6. Conocer la función pulmonar actual de la población con FQ.



## 4 Material y metodología

Se trata de un estudio descriptivo transversal que nos permite obtener una imagen general de la situación en la que se encuentran los pacientes con FQ que son atendidos en la actualidad en el HUMV. Para ello se ha realizado una revisión de historias clínicas de los 77 pacientes con FQ atendidos en este hospital.

La muestra incluye, por un lado, el 100% de los pacientes pediátricos diagnosticados de FQ en la Comunidad Autónoma, y seguidos de forma conjunta por la Unidad de Respiratorio Infantil del HUMV y la Unidad de Respiratorio de Infantil del Hospital de Cruces. Por otro lado, incluye los pacientes adultos, trasplantados y no trasplantados, diagnosticados de FQ y seguidos por la Unidad de Neumología y Unidad de Trasplantes del HUMV.

Los datos epidemiológicos recogidos para realizar el estudio incluyen la fecha de nacimiento, el sexo, la edad al diagnóstico, el motivo del diagnóstico, el resultado en el test del sudor, el IMC, las mutaciones genéticas, los aislamientos microbiológicos, la presencia de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina y, en este último caso, si tienen tratamiento con insulina, si están trasplantados, el número de reagudizaciones en el último año y si fueron tratadas con antibiótico oral o antibioterapia endovenosa, la pauta de antibióticos nebulizados, el uso de otros antibióticos o fármacos y la FEV1% actual.

La recogida de datos se ha llevado a cabo en dos fases. En la primera fase se han revisado, en el Visor de Historia Clínica del HUMV, los evolutivos de los 23 pacientes seguidos en la Unidad de Respiratorio Infantil y de los 54 pacientes seguidos en las consultas de FQ de la Unidad de Neumología y de la Unidad de Trasplantes. En estos últimos también se ha empleado la Base de Datos de Trasplante Pulmonar para la recogida de información. Además, se ha revisado la microbiología de los esputos recogidos para determinar las colonizaciones actuales. En algunos casos ha sido necesario consultar documentos de otros centros con el fin de recuperar datos del momento del diagnóstico en pacientes que han comenzado el seguimiento en el HUMV con posterioridad.

En una segunda etapa, se ha procedido a la revisión la función pulmonar actual medida por la FEV1% de todos los pacientes. Para ello, se ha empleado principalmente la base de datos de trasplante pulmonar en la que se recogen todas espirometrías realizadas de los pacientes adultos. Los datos de función pulmonar de la muestra pediátrica han sido proporcionados por la Unidad de Respiratorio Infantil.

Toda la información recogida en este estudio se ha registrado en una base de datos creada con la última actualización del programa SPSS Statistics Subscription Classic de abril de 2019 descargado para Mac OS desde IBM Marketplace en la modalidad periodo de prueba gratuito. Sobre esta base, se han manejado y calculado los parámetros expuestos en el apartado 6. Análisis y resultados del trabajo y desarrollados posteriormente en el apartado 7. Discusión. En la estadística descriptiva se empleó la media con su desviación estándar o la mediana con su rango intercuartílico en función de si la variable a analizar tenía una distribución normal o no normal calculado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los resultados se han presentado empleando tablas creadas con Microsoft® Word para Mac en la Versión 16.37 proporcionado por la Universidad de Cantabria y gráficos creados con Microsoft® Excel para Mac en la versión 16.37 proporcionado por la Universidad de Cantabria.

Los resultados obtenidos se discuten con los datos consultados en las series española y europea de pacientes con fibrosis quística, recogidas en los registros anuales de la *European Cystic Fibrosis Society*.(ECFS). (9)

## 5 Análisis y resultados

### 5.1 Características generales de los pacientes a estudio

La cohorte estudiada que contiene 77 pacientes, un 51,9% son hombres y un 48,1% son mujeres con una mediana de edad de 28,05 años con (Q1-Q3 16,84-41,29).

En cuanto a la edad a la que fueron diagnosticados los pacientes podemos afirmar que en la cohorte estudiada la mediana de la edad al diagnóstico es de 12,00 meses con (Q1-Q3 1,00-48,00).

Durante la recogida de datos se registró el IMC de los pacientes de la cohorte y se obtuvo una media de 20,86 con desviación típica 3,877. Debemos tener en cuenta que se incluyen los datos tanto de pacientes adultos como pacientes pediátricos

| Sexo    | Número de pacientes | Distribución por sexos | Edad actual en años<br>Mediana (Q1-Q3) | Edad al diagnóstico en meses<br>Mediana (Q1-Q3) |
|---------|---------------------|------------------------|--|---|
| Hombres | 40                  | 51,9%                  | 28,05 (16,84-41,29)                    | 12,00 (1,00-48,00)                              |
| Mujeres | 77                  | 48,1%                  |  |   |

Tabla 1. Características generales de los pacientes a estudio

### 5.2 Motivo de diagnóstico

Entre los motivos por los que fueron diagnosticados encontramos que un 26% de los pacientes fue diagnosticado por presentar clínica de insuficiencia pancreática y un 20,8% por clínica respiratoria. El 13% de los pacientes fue estudiado y diagnosticado de FQ a raíz de presentar íleo meconial al nacimiento y el 2,6% prolapso rectal recidivante. En cuanto al diagnóstico mediante cribado neonatal, sólo el 11,7% de los pacientes fue diagnosticado de esta forma en la cohorte a estudio.

Como prueba confirmatoria se empleó en algunos de los pacientes el test del sudor. Esta variable sigue una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov por lo que se ha empleado la media para su descripción con un resultado de 89,56 mmol/l con una desviación típica de 27,61.

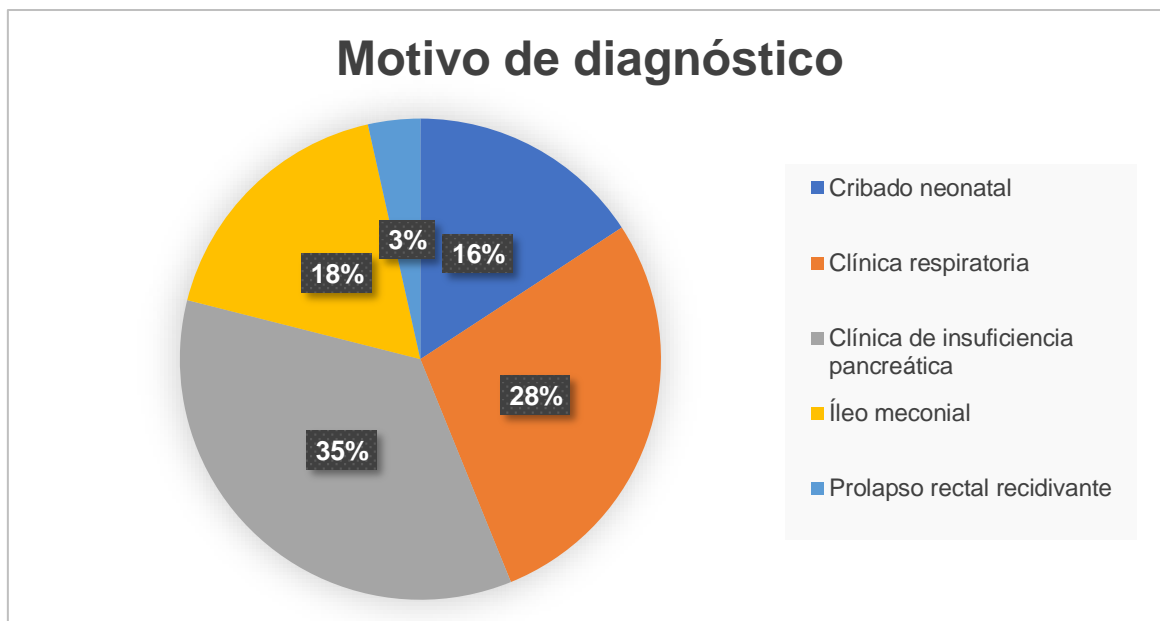


Figura 1. Motivo de diagnóstico

### 5.3 Mutaciones

Respecto a las mutaciones encontradas en la cohorte estudiada se han visto 25 mutaciones diferentes, aunque siempre destacando en primer lugar la mutación DF508 y en segundo lugar G542. La mutación DF508 está presente en el 77,9% de los pacientes en el 39% en homocigosis y en un 38,9% en heterocigosis. En cuanto a la mutación G542 está presente en el 10,3% de los pacientes destacando que en uno de los individuos se presenta de forma homocigota. Cabe destacar que en la cohorte estudiada encontramos 5 pacientes con una mutación desconocida.

| Mutación           | Total        | Homocigosis  | Heterocigosis |
|--------------------|--------------|--------------|---------------|
| <b>DF508</b>       | 77,9% (n=60) | 39,0% (n=30) | 38,9% (n=30)  |
| <b>G542</b>        | 10,3% (n=8)  | 1,3% (n=1)   | 9,1% (n=7)    |
| <b>Desconocida</b> | 6,5% (n=5)   |              |               |

Tabla 2. Mutaciones

### 5.4 Colonizaciones más frecuentes

En la descripción de las colonizaciones más frecuentes se incluirán *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y *Burkholderia cepacia* aunque durante la recogida de datos se incluyeron otras colonizaciones como *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Serratia marcescens*, *Virus influenza*, *Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium apiospermum* y *Cándida albicans*.

En primer lugar, encontramos que un 48% de los pacientes está colonizado por *Pseudomonas aeruginosa*. Dentro de este grupo en un 6,49% se trata de una infección intermitente y en un 41,5% se trata de una infección crónica.

La segunda en frecuencia es la colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin sensible con un 31,2% de los pacientes colonizados. Dos pacientes de la cohorte, es decir, el 2,5% está colonizado por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

Por último, en relación con la microbiología cabe destacar que un 12,9% de los pacientes está colonizado por *Burkholderia cepacia*.

| Microorganismo   | Porcentaje (n) |
|--|----------------|
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa total</i></b>               | 48,0% (n=37)   |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa crónica</i></b>             | 41,5% (n=32)   |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa intermitente</i></b>        | 6,5% (n=5)     |
| <b><i>Staphylococcus aureus</i></b>                      | 31,2% (n=24)   |
| <b><i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente</b> | 2,5%(n=2)      |
| <b><i>Burkholderia cepacia</i></b>                       | 12,9% (n=10)   |

Tabla 3. Colonizaciones más frecuentes

## 5.5 Insuficiencia pancreática

El porcentaje de pacientes con insuficiencia pancreática exocrina es del 90,9% mientras que con insuficiencia pancreática endocrina encontramos el 31,2%. Del total de la muestra un 27,3% están en tratamiento con insulina.

|  | Porcentaje (n) | Porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina (n) |
|--|----------------|---|
| <b>Insuficiencia pancreática endocrina</b> | 31,2% (n=24)   | 27,3% (n=21)  |
| <b>Insuficiencia pancreática exocrina</b>  | 90,9% (n=70)   |   |

Tabla 4. Insuficiencia pancreática

## 5.6 Reagudizaciones respiratorias en el último año

Un 40,3% de los pacientes no presentó ninguna reagudización durante el último año frente a un 59,7% que presentó al menos una reagudización. El 29,9% de los pacientes

presentaron una única reagudización, el 18,2% presentó dos reagudizaciones y un 11,7% de los pacientes presentaron 3 o más reagudizaciones respiratorias en el último año.

Del total de reagudizaciones un 80,4% se manejaron con tratamiento oral y un 19,6% precisaron tratamiento endovenoso.

| Número de reagudizaciones | 0     | 1     | 2     | 3 o más |
|---------------------------|-------|-------|-------|---------|
| Porcentaje de pacientes   | 40,3% | 29,9% | 18,2% | 11,7%   |
| Tratamiento oral          | 80,4% |       |       |         |
| Tratamiento endovenoso    | 19,6% |       |       |         |

Tabla 5. Reagudizaciones respiratorias en el último año y manejo

## 5.7 Trasplante

En cuanto a los pacientes trasplantados, en el HUMV un 40,3% de los pacientes seguidos con FQ está trasplantado siendo la mediana de edad al trasplante de 31,1 años (Q1-Q3 24,1-40,3).

| Porcentaje de pacientes trasplantados (n) | Mediana de la edad al trasplante en años (Q1-Q3) |
|---|--|
| 40,3% (n=31)                              | 31,1 (24,1-40,3)                                 |

Tabla 6. Trasplante

## 5.8 Fármacos empleados

A continuación, se presentan en la Tabla 7. los fármacos usados con mayor frecuencia en el manejo de la FQ incluyendo antibióticos nebulizados, antibióticos orales y otros fármacos más específicos:

| Fármacos                                | Porcentaje de pacientes tratados (n) |
|---|--------------------------------------|
| <b>CICLOS DE ANTIBIÓTICO NEBULIZADO</b> |                                      |
| Colistina                               | 40,2% (n=31)                         |
| Aztreonam                               | 12,9% (n=10)                         |
| Tobramicina                             | 7,8% (n=6)                           |
| Ceftazidima                             | 9,1% (n=7)                           |
| <b>OTROS CICLOS DE ANTIBIÓTICO</b>      |                                      |
| Cefaclor                                | 12,9% (n=10)                         |
| Azitromicina                            | 48% (n=37)                           |
| Rifampicina                             | 5,2% (n=4)                           |
| Ácido fusídico                          | 5,2% (n=4)                           |
| Ciprofloxacino                          | 3,9% (n=3)                           |
| <b>OTROS FÁRMACOS</b>                   |                                      |
| Enzimas pancreáticas                    | 89,6% (n=69)                         |
| Suplementos vitamínicos                 | 61,0% (n=47)                         |
| Tezacaftor- Ivacaftor                   | 10,4% (n=8)                          |
| Lumacaftor- Ivacaftor                   | 5,2% (n=4)                           |
| Elexacaftor- Tezacaftor- Ivacaftor      | 2,6% (n=2)                           |
| Glucocorticoides                        | 32,5% (n=25)                         |
| Agonistas $\beta_2$ adrenergicos        | 28,5% (n=22)                         |
| Dornasa alfa                            | 31,2% (n=24)                         |
| Cloruro de sodio inhalado               | 14,3% (n=11)                         |
| DHA                                     | 9,1% (n=7)                           |

Tabla 7. Ciclos de antibióticos nebulizados, otros ciclos de antibióticos y otros fármacos empleados en Fibrosis quística

## 5.9 Función pulmonar actual

En cuanto a la función pulmonar, la cohorte a estudio presenta un FEV1 en porcentaje con una mediana de 82,5% (Q1-Q3 49,8-96,3).

## 6 Discusión

### 6.1 Características generales de los pacientes a estudio

La FQ es una enfermedad genética y dado su carácter de herencia autosómico recesivo la distribución por sexos debiera ser equitativa. En la cohorte estudiada, la distribución por sexos es de 51'9% hombres y 48'1% mujeres. En el último registro europeo de 2017 de la *ECFS* el porcentaje de mujeres afectadas es del 47,4% y el de hombres es del 52,6%. Estos porcentajes apenas varían si los comparamos con la serie española: 53,2% de hombres y de 46,8% en las mujeres. Esta diferencia de porcentajes entre la serie a estudio y las referencias bibliográficas puede deberse al menor número de pacientes incluidos en nuestro estudio (n=77) frente la mayor participación en otras series, como el es caso de la serie española (n=2075) o de la europea (n=48204).

En el momento de realización del estudio, y teniendo en cuenta que la cohorte incluye tanto pacientes pediátricos como adultos, la mediana de edad de los pacientes fue de 28,05 años (Q1-Q3 16,84-41,29). La mediana de edad de los pacientes en la serie española es de 17,0 años (Q1-Q3 8,6-29,0). En la serie europea la mediana es de 18,5 años (Q1-Q3 9,1-30,0).

Esta diferencia de edad entre ambas series es debida a que en nuestro estudio se incluyen pacientes pediátricos, diagnosticados y tratados en Cantabria, y pacientes adultos de la propia comunidad y de otras Comunidades Autónomas derivados para trasplante al HUMV. Además, en nuestra serie, la edad máxima registrada de 60,5 años mientras que en la serie española y en la europea se incluyen pacientes con hasta 82,2 años y 88,4 años de edad máxima respectivamente. Esto también puede influir en las diferencias observadas entre las series.

En cuanto a la edad a la que fueron diagnosticados los pacientes, en la serie europea la mediana de edad al diagnóstico es de 4,0 meses (Q1-Q3 1,2-34,0) y en la serie española es de 4,9 meses (Q1-Q3 1,2-36,0). Esto muestra diferencias con los datos obtenidos de la cohorte a estudio en la que los pacientes presentan una mediana de la edad al diagnóstico de 12,0 meses (Q1-Q3 1,0-48,0). Esta diferencia se explica porque en la cohorte estudiada se incluye la edad al diagnóstico de todos los pacientes a estudio, independientemente de en qué año fuesen diagnosticados, mientras que en las series europeas y españolas, se registran solo la edad al diagnóstico de los pacientes diagnosticados durante 2017.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes en nuestro estudio, se empleó el IMC para su valoración. Las guías de la European Cystic Fibrosis Society recomiendan un IMC por encima de 20 kg/m<sup>2</sup>, adolescentes por encima del percentil 50 para el IMC de su edad y para niños hasta los dos años de edad objetivos similares a los de la población sana. En la cohorte estudiada se ha obtenido la media del IMC de toda la muestra incluyendo tanto pacientes pediátricos como adultos y se ha obtenido una media de



20,86 con desviación típica 3,877. En la serie española la media del IMC para los pacientes mayores de 18 años es de 22,3.

En las series europea y española se empleó el z-score para describir el estado nutricional de sus pacientes. Una z-score de 0 implica que la altura/peso/IMC del paciente es igual a la media para altura/peso/IMC de la población de referencia para su misma edad y sexo. La z-score en la serie española calculada para la población de entre 2 y 17 años tiene una media de -0,2 siendo el mínimo -3,8 y el máximo 2,6.

## **6.2 Motivo de diagnóstico**

En nuestra cohorte, entre los motivos más frecuentes por los que fueron diagnosticados los pacientes, encontramos que un 26% de los sujetos fueron diagnosticados por presentar clínica de insuficiencia pancreática y un 20,8% por clínica respiratoria. Entre la clínica de insuficiencia pancreática se incluyeron los pacientes estudiados por esteatorrea, fallo de medro y estancamiento ponderal. Los pacientes diagnosticados por clínica respiratoria incluyen los niños con infecciones respiratorias recurrentes, bronquiectasias en algunos adultos, poliposis nasal, etc. El 13% de los pacientes fue estudiado y diagnosticado de FQ a raíz de presentar íleo meconial al nacimiento, que como se expone en el apartado 1.4.3 de la introducción, es la forma de presentación inicial en el 15-20% de los recién nacidos. Cabe destacar que, en la serie estudiada el 2,6% de los pacientes fue diagnosticado por presentar prolapso rectal recidivante.

En las series europea y española la presencia de íleo meconial se manifestó en un 15% y un 12% respectivamente en menores de 10 años y en un 12% y un 10% respectivamente en mayores de 10 años. El ligero aumento de prevalencia de íleo meconial en pacientes más jóvenes en las series españolas y europeas, puede ser explicado por la muerte de pacientes con íleo meconial de mayor edad y que, por tanto, no participan en los datos actuales. Estos datos comparados con los resultados de nuestra cohorte son bastante similares.

En cuanto al cribado neonatal sólo el 11,7% de los pacientes fue diagnosticado de esta forma en la cohorte estudiada. Debemos tener en cuenta que, según datos de 2017, en la actualidad el cribado neonatal se realiza en más de un 92% de los recién nacidos, sin embargo, no fue hasta 2011 que se instauró en Cantabria el cribado neonatal de forma sistemática. Esto implica que, en la muestra a estudio, todos los pacientes nacidos antes de 2011 no formen parte del grupo con potencial probabilidad de diagnóstico por cribado y, por tanto, explica las diferencias entre los resultados del estudio y las series españolas y europeas.

Como prueba confirmatoria se empleó, en algunos de los pacientes, el test del sudor. La media de los resultados obtenidos para nuestra cohorte fue de 89,56 mmol/l con una

desviación típica de 27,61. Como se expone en el apartado 3.3.1 la prueba del test del sudor se considera anormal cuando encontramos un resultado superior a 60 mmol/l en dos determinaciones.

### 6.3 Mutaciones

En nuestra cohorte se identifican 25 mutaciones diferentes destacando con mayor frecuencia la mutación DF508 y, en segundo lugar, aunque con mucha menos frecuencia, la G542. En las series europeas se proporcionó a los países participantes una serie con las 1600 mutaciones más frecuentes según la Cystic Fibrosis Mutation database (CFTR1) encontrándose de la misma forma con mayor frecuencia la mutación DF508 seguida de la DF542. En la cohorte a estudio la mutación DF508 está presente en el 77,9% de los pacientes en el 39,1% en homocigosis y en un 38,9% en heterocigosis. En las series europeas encontramos la mutación DF508 en un 81% de los pacientes, en un 40% en homocigosis y en un 41% en heterocigosis. El 19% de los pacientes restante tiene mutaciones distintas de DF508 incluyendo los que tienen mutaciones desconocidas. En la serie española encontramos en un 73,0% la mutación DF508 repartida en un 29,0% en homocigotos y un 44,0% heterocigotos.

En cuanto a la mutación G542, en la cohorte estudiada está presente en el 10,3% de los pacientes destacando que, en uno de los individuos, se presenta de forma homocigota. En las series europeas, encontramos la mutación en un 2,7% de los pacientes testados sin embargo, es destacable que en los países del sur de Europa, entre los que se incluye España, aparece en una frecuencia superior al 3,5% siendo Armenia el país con mayor frecuencia de este alelo con un 7,8%.

Además, es reseñable que en la cohorte a estudio encontramos 5 pacientes con una mutación desconocida, lo que en nuestra muestra supone un 6,5% de los pacientes. En las series europea y española, encontramos que refieren un 9,0% y un 7,1% de mutaciones desconocidas. Al comparar con la serie europea debemos recordar que no todos los países emplean los mismos métodos de detección de las mutaciones del gen CFTR.

### 6.4 Colonizaciones más frecuentes

Las colonizaciones encontradas con mayor frecuencia en los pacientes con FQ en nuestra serie y, por tanto, las que se han descrito en el apartado de análisis y resultados, son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* meticilin resistente y *Burkholderia cepacia*.

En primer lugar, encontramos que, en la cohorte estudiada e incluyendo pacientes pediátricos y adultos, un 48% de los pacientes está colonizado por *Pseudomonas aeruginosa*. Dentro de este grupo, en un 6,49% se trata de una infección intermitente y en un 41,5% se trata de una infección crónica. En la serie española encontramos un 40% de los pacientes adultos con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y un 12% de los niños. En la serie europea se estima que aproximadamente un 46% de los adultos y un 13% de los niños presentan una infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

En cuanto a la colonización por *Staphylococcus aureus* meticilin sensible en nuestra cohorte encontramos un 38,1% de los pacientes infectados en la actualidad. Comparándolo con la serie española encontramos que en esta refieren que un 40,3% de los adultos y un 38,2% de los niños presentan están colonizados por esta bacteria por lo que es bastante similar a nuestra cohorte.

Por último, cabe destacar la colonización por *Burkholderia cepacia* por sus complicaciones en algunos casos. En nuestra cohorte aparece con una frecuencia del 12,9%. En la serie española se presenta en un 6,4% de los adultos y en un 2,6% de los niños.

Dos pacientes de la cohorte, es decir, el 2,5% están colonizados por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente.

## **6.5 Insuficiencia pancreática**

La insuficiencia pancreática exocrina es una de las manifestaciones más frecuentes de la FQ y en la cohorte a estudio está presente en el 90,9% de los pacientes. En relación con esto, se observa que el 89,6% está en tratamiento con enzimas pancreáticas. Tanto en la serie española como en la europea emplean la frecuencia de tratamiento con enzimas pancreáticas en sus series para estimar la frecuencia de insuficiencia pancreática exocrina. De esta forma, en la serie europea es aproximadamente del 83% y en la serie española del 73%.

En cuanto a la insuficiencia pancreática endocrina, como ya se comentó en el apartado 3.4.2 se observa que es 100 veces más frecuente en los pacientes con FQ que en la población general. En nuestra muestra un 31,2% de los pacientes presenta diabetes relacionada con la FQ y, del total de la muestra, un 27,3% están en tratamiento con insulina. En la serie española emplean el porcentaje de pacientes en tratamiento con insulina, que es el 25,5%, para estimar la frecuencia de diabetes relacionada con la FQ.

## **6.6 Reagudizaciones respiratorias en el último año**

La definición de reagudización respiratoria es siempre ambigua y poco estandarizada, por lo que se hace difícil realizar comparaciones entre diferentes series que puedan tener diferentes criterios para considerar una reagudización. En este apartado presentamos únicamente los datos de nuestro estudio. Durante el último año el 59,7% de los pacientes estudiados presentó al menos una reagudización. La mayoría de las reagudizaciones pudo ser manejada de forma ambulatoria con antibioterapia oral. Sin embargo, un 19,6% precisó antibioterapia endovenosa al inicio o a lo largo de la reagudización.

## **6.7 Trasplante**

En el HUMV un 40,3% de los pacientes seguidos con FQ está trasplantado, siendo la mediana de edad al trasplante de 31,1 años (Q1-Q3 24,1-40,3). Debemos tener en cuenta que en nuestro hospital se realizan los trasplantes de FQ propios de la comunidad autónoma y los derivados de Asturias, País Vasco, La Rioja, Navarra y el norte de Castilla y León.

En la serie europea se advierte que debemos tener en cuenta la exclusión post-trasplante de los pacientes con FQ de la base de datos de algunos países que forman parte de su estudio. En total se realizaron 299 trasplantes a lo largo del año 2017 y estiman que en la actualidad un 5,6% de los pacientes con FQ vive con un trasplante de pulmón.

Señalan también el dato de trasplante de hígado resultando en que un 0,6% de los pacientes con FQ presenta un trasplante hepático. Cabe destacar que en nuestra serie también encontramos un paciente con trasplante hepático.

## **6.8 Fármacos empleados**

### **6.8.1 Antibioterapia nebulizada**

Los ciclos de antibioterapia nebulizada juegan un papel muy importante en el tratamiento de los pacientes con FQ ya que evitan el uso de tratamientos antibióticos sistémicos en pacientes que, de base, suelen tener que tomar otros tratamientos concomitantes. El uso de antibióticos nebulizados en la serie española es del 50% y en la serie europea del 45%. En la cohorte a estudio de este trabajo se ha analizado la frecuencia de uso de los antibióticos más habituales encontrando que un 40,2% de los pacientes está en tratamiento con colistina y un 12,9% de los pacientes está en tratamiento con aztreonam. Cabe destacar que, algunos de estos antibióticos

nebulizados se administran en combinación, como por ejemplo la colistina y el aztreonam, empleados por un 10,3% de los pacientes, o la colistina y tobramicina, empleada por un 7,8% de los pacientes, ambas pautas frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Los pacientes con infección por *Brucella cepacia* suelen precisar tratamiento con ceftazidima nebulizada y en nuestra muestra el 9,1% está con este tratamiento en la actualidad.

### **6.8.2 Antibioterapia oral**

En cuanto a la antibioterapia oral en la serie española se presenta que un 38,5% de los pacientes empleó macrólidos como la azitromicina durante más de 3 meses en el último año. En la cohorte a estudio un 48% de los pacientes está en tratamiento con azitromicina incluyendo los pacientes trasplantados. En este punto debemos recordar que, como se expuso en el apartado 3.5.1.4 en el que se abordaba el tema de la terapia antiinflamatoria, es habitual el uso de azitromicina en los pacientes con FQ por sus efectos antiinflamatorios y no por su acción antibiótica.

Cabe destacar que el uso de cefaclor en el 12,9% de los pacientes está en relación únicamente con la cohorte pediátrica donde se administra como profilaxis frente a *Staphylococcus aureus*. En estos mismos pacientes en un 3,9% se realiza profilaxis frente al Virus Respiratorio Sincitial con palivizumab.

### **6.8.3 Fármacos más específicos de la Fibrosis quística**

En este apartado incluimos tanto los fármacos empleados para tratar la sintomatología como los fármacos que actúan sobre el canal CFTR.

En este apartado es importante tener en cuenta que el 40,3% de los pacientes de nuestra cohorte están trasplantados y por tanto ya no precisan fármacos específicos de la fibrosis quística. De esta forma se explican las diferencias entre las series.

Con relación a los fármacos para el manejo de secreciones, en la serie española el 59,8% de los pacientes utiliza cloruro de sodio inhalado y el 32,9% dornasa alfa. En nuestra cohorte el 14,3% de los pacientes emplea cloruro de sodio inhalado y el 31,2% emplea dornasa alfa.

En cuanto a los broncodilatadores, que en muchos de los casos los encontramos asociados a los glucocorticoides, se observa que en nuestra cohorte un 28,5% usa broncodilatadores mientras que, en la serie española un 65,3% de los pacientes los emplea.

Por último, es importante destacar el incipiente aumento del uso de los fármacos específicos del gen CFTR. Aunque son fármacos muy nuevos y precisan ser aprobados para cada paciente con FQ poco a poco va aumentando su uso. En la actualidad, un 15,6% de los pacientes están en tratamiento con Tezacaftor-Ivacaftor o Lumacaftor-Ivacaftor y por el momento un 2,6% de los pacientes ha comenzado la triple terapia.

Al tratarse de fármacos muy novedosos hay que esperar para obtener resultados.

## **6.9 Función pulmonar**

Un FEV1% del 100% significa que la función pulmonar es igual a la función pulmonar esperada para la población sana de su sexo, edad y altura. Se contemplan como valores normales de FEV1% todos aquellos que estén por encima del 80%. En este trabajo se han recogido los FEV1% de todos los pacientes capaces de realizar una espirometría, es decir, todos los pacientes mayores de 6 años obteniéndose una mediana de 82,5% (Q1-Q3 49,8-95,3).

En la serie española, se presentan los datos de función pulmonar con relación a la edad y excluyendo los pacientes trasplantados. De esta forma se encuentra que los pacientes de entre 6 y 17 años presentan una mediana de FEV1% de 91,2% (Q1-Q3. 79,3-100,7) y los pacientes mayores de 18 años presentan una mediana de 68,5% (Q1-Q3 50,9-85,3).

## **7 Debilidades del estudio**

Los resultados de este estudio deben interpretarse considerando lo siguiente:

1. Se trata de un estudio retrospectivo por lo que se debe tener en cuenta que siempre hay información que se pierde.
2. El estudio incluye pacientes procedentes de otros centros sanitarios que, se han incorporado al seguimiento en el HUMV a raíz de su estudio para trasplante pulmonar, por lo que ciertos datos en relación con el comienzo de su enfermedad no se encuentran en nuestros registros.
3. Se trata de una muestra de 77 pacientes heterogénea ya que incluye población pediátrica y adulta cada una con sus características particulares.

Todos estos puntos deben valorarse al considerar las conclusiones de este trabajo.

## 8 Conclusiones

Tras el análisis de los datos obtenidos de la serie de pacientes con FQ seguidos en el HUMV se concluye lo siguiente:

1. La población con FQ seguida en el HUMV está compuesta por 77 pacientes, 23 pacientes seguidos por la Unidad de Respiratorio de Infantil y 54 seguidos por la Unidad de Neumología y Unidad de Trasplante Pulmonar. La distribución por sexos es aproximadamente simétrica encontrando un 51,9 % de hombres y un 48,1 % de mujeres con una mediana de edad de 28,05 años. Es importante destacar que el 40,3 % de los pacientes de la muestra han recibido un trasplante pulmonar.
2. Los pacientes de la muestra fueron diagnosticados con una mediana de edad de 4 meses y los principales motivos de diagnóstico fueron la presencia de esteatorrea, fallo de medro, estancamiento ponderal, infecciones respiratorias recurrentes y bronquiectasias. A pesar de no presentar un porcentaje muy alto en el total de la cohorte a estudio, el diagnóstico mediante cribado neonatal gana protagonismo como método diagnóstico en los individuos de la cohorte pediátrica.
3. Se identificaron 25 mutaciones diferentes del gen CFTR1 destacando como era de esperar la mutación DF508 presente en el 77,9 % de los pacientes y distribuida aproximadamente de forma equitativa en homocigosis y heterocigosis. En segundo lugar, en frecuencia se encontró la mutación G542 en el 10,3 % de los pacientes.
4. El microorganismo más frecuentemente hallado en las muestras de los pacientes es la *Pseudomonas aeruginosa* de forma crónica seguida de la infección por *Staphylococcus aureus*.
5. Hoy en día los tratamientos más empleados en los pacientes de nuestra cohorte siguen siendo fármacos clásicos para el tratamiento de la FQ basándose principalmente en ciclos de antibióticos nebulizados, antibióticos orales y otros fármacos específicos para el manejo de las secreciones. Sin embargo, destaca el creciente uso de los nuevos fármacos específicos del gen CFTR en los pacientes en los que se ha aprobado su uso.
6. La función pulmonar actual de la cohorte a estudio tiene una mediana de FEV% del 82,5% lo que se encuentra por encima del 80% y por tanto puede considerarse adecuada.



## 9 Bibliografía

1. Foundation CF. Cystic Fibrosis Foudation Patient Registry 2018 Annual Data Report. Bethesda, Maryland 2019.
2. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. Anales de Pediatría. 2019;90(4):251.e1-.e10.
3. Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno R, García Novo M. Tratado de fibrosis quística: Editorial Justim S.L.; 2012.
4. Annual Report 2018-2019 [Internet]. Available from: <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/annual%20reports/en-annual-report-web.pdf>.
5. Egan ME. Cystic fibrosis transmembrane conductance receptor modulator therapy in cystic fibrosis, an update. Curr Opin Pediatr. 2020;32(3):384-8.
6. Bareil C, Theze C, Beroud C, Hamroun D, Guittard C, Rene C, et al. UMD-CFTR: a database dedicated to CF and CFTR-related disorders. Hum Mutat. 2010;31(9):1011-9.
7. Saúl Vallejos EH, Miriam Trigo, Félix C. García, María García-Valverde, David Iturbe, María Jesús Cabero, Roberto Quesada and José M. García. Polymeric chemosensor for the detection and quantification of chloride in human sweat. Application to the diagnosis of cystic fibrosis. Journal Materials of Chemistry B. 2018(22).
8. Cystic Fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: <https://www.uptodate.com>.
9. Society. ECF. ECFS Patient Resgistry: Annual Data Report.; 2017.
10. McKone EF AC, Jackson A, et al. Cystic Fibrosis Survival and Socioeconomic status across Europe. Journal of Cystic Fibrosis. 2017;16(S20).
11. Sanidad. GdCCd. Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-metabólicas de Cantabria. Memoria 2018.
12. quística SEdF. Spanish Cystic Fibrosis Registry: Annual Report 2016. Julio 2018.
13. Daniel H Leung MN, MD. Cystic fibrosis: Hepatobiliary disease. UpToDate. 2019.
14. Tabernero da Veiga S, González Lama Y, Lama More R, Martínez Carrasco MC, Antelo Landeria MC, Jara Vega P. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad. Nutrición Hospitalaria. 2004;19:19-27.
15. T JM, V PF. FIBROSIS QUÍSTICA EN EL ADULTO. Revista Médica Clínica Las Condes. 2015;26(3):276-84.

16. Trust RBaHNF. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2017. 7th ed 2017.
17. Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1640-50.
18. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-19.
19. Fielbaum Ó. Manejo actual de la Fibrosis quística. *Revista Médica Clínica Las Condes (RMCLC)*. 2017;28:60-71.
20. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20.
21. Lommatzsch ST. Infection prevention and chronic disease management in cystic fibrosis and noncystic fibrosis bronchiectasis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620905272.
22. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57(3):212-6.
23. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD001505.
24. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and survival in cystic fibrosis. *Jama*. 2010;303(23):2386-92.
25. Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213497.
26. Ramsay KA, Sandhu H, Geake JB, Ballard E, O'Rourke P, Wainwright CE, et al. The changing prevalence of pulmonary infection in adults with cystic fibrosis: A longitudinal analysis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(1):70-7.
27. Jones AM, Dodd ME, Govan JR, Barcus V, Doherty CJ, Morris J, et al. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):948-51.
28. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4574-87.

29. Noni M, Katelari A, Kapi A, Stathi A, Dimopoulos G, Doudounakis SE. *Scedosporium apiospermum* complex in cystic fibrosis; should we treat? *Mycoses*. 2017;60(9):594-9.